

令和 5 年 5 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19705

研究課題名（和文）回復期待度による新規リハビリテーション指針確立に向けた白質神経線維の可塑性の解明

研究課題名（英文）Elucidation of plasticity of white matter tracts for establishing a new rehabilitation strategy based on recovery expectancy

研究代表者

中嶋 理帆（Nakajima, Riho）

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：60614865

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：脳には環境に適応するための可塑性がある。しかし、可塑性は大脳皮質で起こり、白質神経線維では起こらないと考えられてきた。本研究の目的は白質神経線維束における可塑性の有無とその限界を明らかにすることである。まず白質神経線維の損傷と回復の有無の検証を試みた。その結果、一つの神経線維束の中には不可侵領域と、回復可能な領域が存在することが分かった。次いで、白質線維に可塑性はあるのかという、本研究の核心をなす問いの解明を試みた。結果、病変の緩徐な進展に伴って偏位すること、そして病変摘出後に新規線維を認める場合があることを見いだした。さらに、新規線維を認めた場合、障害は後遺しないことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、白質神経線維は損傷すると回復しないと考えられてきた。本研究は、白質神経線維には損傷されても回復可能な領域があること、そして恒久的な障害の原因となる領域があることを明らかにした点で学術的意義が高い。本研究成果をリハビリテーションに応用することにより、治療方針の抜本的な改革が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The brain is known to have plasticity to adapt to its environment. For a long time, it was believed that plasticity occurred in the cerebral cortex and not in white matter tract. The purpose of this project is to clarify the presence or absence of plasticity and its limits in each white matter tract running in the brain. In this study, we first attempted to examine whether white matter tract can recover following damage. We found that within a single white matter bundle, there are areas that are inviolable and recoverable. Next, we attempted to answer the question at the core of this study: Do white matter fibers have plasticity? We found that white matter tracts are displaced as the lesion slowly progresses, and that new fibers may be observed after lesion excision. Furthermore, when new fibers are found, the lesion is not permanent.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：可塑性 白質神経線維 リハビリテーション

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳には環境に適応するために神経細胞同士の連結構造を組み替えることにより脳全体としての機能を保ち続ける性質、つまり可塑性があることが知られている。長年、可塑性は大脳皮質で起こり、白質神経線維では起こらないと考えられてきた。一方、実臨床では病変が画像所見上、言語や運動などを司る主要な白質神経線維上に進展しているにも関わらず、脳機能が全く損なわれていないことを経験する。これは脳の可塑性により脳機能がシフト(病変などの侵襲により本来の機能領域から脳機能が移動すること)したためと考えられる。しかし現在、白質神経線維が病変により損傷された場合に可塑性が期待できるか否かを判断する指針は存在せず、白質神経線維には可塑性があるか否かについての明確な答えは出ていない。

2. 研究の目的

本プロジェクトの目的は脳内を走行する各白質神経線維束における可塑性の有無とその限界を明らかにすることである。本研究より、脳可塑性を軸とした新規リハビリテーション治療指針の提唱を狙う。本研究プロジェクトは芽生え期ではあるが、リハビリテーション学および脳科学における歴史の中で確立されてきた“皮質の損傷は回復するが白質線維の損傷は回復しない”という固定観念に挑戦するプロジェクトである。

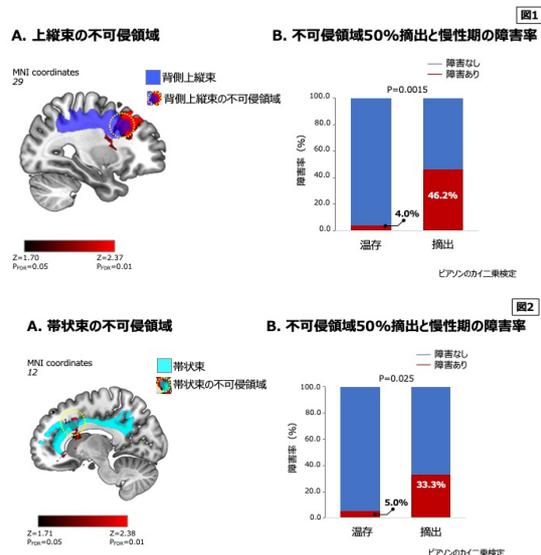
3. 研究の方法

本プロジェクトでは、覚醒下手術・脳画像解析・白質解剖を用いて下記ステップにより目標を達成する。まず、白質神経線維の損傷と回復の有無を検証する。このステップでは覚醒下手術データと経時的機能評価データを用いて神経線維毎の回復の見込みを明らかにする。次いで、回復に伴う構造的・機能的結合の変化とその限界を神経画像解析と白質解剖により解明する。そして、覚醒下手術の直接電気刺激により得られる結果をこれらの結果と比較する。

4. 研究成果

1) 神経線維の不可侵領域の同定

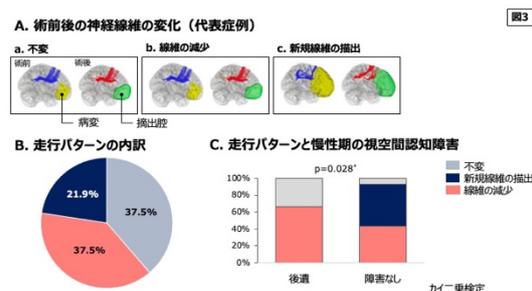
一つの神経線維束の中にも損傷してはいけない領域、すなわち不可侵領域が存在すると仮説を立てた。これまでの我々の研究から、視空間認知機能に関わる神経線維は上縦束、そして作業記憶に関わる神経線維として帯状束を同定している。そこで、まず上場縦束と帯状束について解析を行った。画像統計解析の手法である Voxel-based lesion symptom mapping (VLSM)を用い、抽出により障害が後遺する原因となる領域(陽性領域)を同定した。結果、視空間認知機能は中前頭回内側(図1)、そして帯状束は内側前頭前野の帯状回と一致する領域であった(図2)。次いで、神経



線維と陽性領域をオーバーラップさせることにより、神経線維の不可侵領域を同定した。不可侵領域を 50%以上摘出した群と温存されている群において、まず慢性期の機能を比較した。結果、視空間認知機能、作業記憶ともに摘出群が温存群より障害されている割合が高かった（各々、 $p=0.0015, p=0.025$ ）。また、前頭斜走路は、神経線維の後方 1/3 を損傷すると麻痺を来すが、本症状は一過性であり回復することが分かった（Nakajima, Brain Cog 2021）。これらより、各神経線維には損傷したとしても障害を来さない、もしくは回復可能な領域と、損傷すると回復困難な障害を来す領域が存在することが明らかになった。

2) 白質線維の可塑性

次のステップとして白質神経線維には可塑性があるのかを解明した。まず、被検者毎の背側上縦束を描出し、術前後でその形態を比較した。結果、3つのパターンが存在することが分かった。その3パターンは、線維が減少、新規線維が描出、そして不変である（図3）。各パターンにおいて、慢性期の視空間認知機能を



調べると、新規線維が描出された群において、慢性期の視空間認知機能が正常である確率が有意に高かった。これは白質神経線維の可塑性を捉えたものと推察している。なお、これと同様の所見を他の神経線維においても得ている。

3) 覚醒下手術における検証

覚醒下手術において陽性所見を認めた領域と、背側上縦束の関連を調べると、視空間認知機能の陽性所見は背側上縦束上に位置した。この領域は、我々の先行研究と同じく背側上縦束の不可侵領域と概ね一致していた（Nakada, Nakajima. J Neuro-Oncol 2020）。次いで、視空間認知障害が後遺した群における視空間認知機能の切断ポイントを調べると、その領域は覚醒下手術における陽性所見よりも後方に位置することが分かった。

本研究より、各神経線維の不可侵領域が損傷されている場合は、症状そのものが回復する可能性は低い。このような症例においては、リハビリテーションにおいては代償方法の獲得を優先する必要があると考えられる。一方、不可侵領域が温存されている場合は、回復する可能性がある。本研究では、機能回復の一つの要因として神経線維の持つ可塑性の可能性が挙げられた。従って、急性期から回復期においては機能障害そのものの回復を目指したりハビリテーションが有効と推察される。なお、現在、損傷された白質神経線維そのものが回復するだけでなく、別のネットワークが代償する可能性を見いだしており、これについては今後さらなる研究を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Liu Z, Nakada M	4. 巻 15
2. 論文標題 Preserving right pre-motor and posterior prefrontal cortices contribute to maintain overall basic emotion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Hum Neurosci	6. 最初と最後の頁 612890
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2021.612890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Shinohara H, Nakada M	4. 巻 151
2. 論文標題 Disconnection of posterior part of the frontal aslant tract causes acute phase motor functional deficit	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Cognition	6. 最初と最後の頁 105752
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bandc.2021.105752	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Nakada M.	4. 巻 156
2. 論文標題 Quality of life following awake surgery depends on ability of executive function, verbal fluency, and movement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurooncol	6. 最初と最後の頁 173-183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11060-020-03656-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tamai S, Kinoshita M, Nakajima R, Okita H, Nakada M	4. 巻 227
2. 論文標題 Two different subcortical language networks supporting distinct Japanese orthographies: morphograms and phonograms	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Struct Funct	6. 最初と最後の頁 1145-1154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00429-022-02454-5	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima R, Kinoshita M, Nakada M	4. 巻 15
2. 論文標題 Simultaneous Damage of the Cingulate Cortex Zone II and Fronto-Striatal Circuit Causes Prolonged Selective Attentional Deficits	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Hum Neurosci	6. 最初と最後の頁 762578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021.762578	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Characteristics of language localization in the frontal language area based on awake brain mapping
3. 学会等名 OHBM2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 廣野誠一郎, 沖田浩一, 岩立康男, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下手術における左右帯状回モニタリングに最適なタスクの検討
3. 学会等名 第19回日本Awake surgery学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下雅史, 中嶋理帆, 吉識賢志, 中田光俊
2. 発表標題 膠芽腫症例で得られる術中高次脳機能陽性所見の特徴
3. 学会等名 第19回日本Awake surgery学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊
2. 発表標題 左前頭葉内側グリオーマにおけるStroop testを用いた術中モニタリングの有用性と意義
3. 学会等名 第26回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中田光俊, 中嶋理帆, 沖田浩一, 木下雅史
2. 発表標題 視空間認知と作業記憶の温存を意図した右前頭葉グリオーマ摘出時の不可侵領域の策定
3. 学会等名 第26回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊
2. 発表標題 右大脳半球の頭頂側頭葉膠芽腫術後の機能予後に影響を及ぼす要因
3. 学会等名 第55回日本作業療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Quality of life in gliomas who underwent awake surgery depends on return to social life, ability of movement and verbal fluency
3. 学会等名 26rd Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsutoshi Nakada, Riho Nakajima, Hirokazu Okita, Masashi Kinoshita
2. 発表標題 Factors influencing poor independence level following resection of the right temporo-parietal glioblastomas
3. 学会等名 26rd Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下マッピングから考察する優位半球グリオーマの言語機能シフトの特徴
3. 学会等名 第45回日本高次脳機能障害学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下手術を施行したグリオーマ患者におけるQuality of lifeと脳機能障害の関連
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Functional shift of language area does not occur in the posterior triangular part and superior temporal gyrus in gliomas
3. 学会等名 6th World Federation of Neuro-Oncology Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mitsutoshi Nakada, Riho Nakajima, Masashi Kinoshita
2. 発表標題 Deep white matter portion of dorsal superior longitudinal fascicle is a critical region for preservation of visuospatial cognition during glioma surgery
3. 学会等名 6th World Federation of Neuro-Oncology Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中田 光俊 (Nakada Mitsutoshi) (20334774)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	
研究分担者	木下 雅史 (Kinoshita Masashi) (50525045)	金沢大学・医学系・講師 (13301)	
研究分担者	篠原 治道 (Shinohara Harumichi) (20135007)	金沢大学・医学系・客員教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------